

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Kanker serviks uteri adalah penyakit keganasan primer pada serviks uterus dan merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada wanita. Secara global menduduki urutan ketujuh (4,7%), di Asia Tenggara menempati urutan kelima (7,5%), sedangkan di Indonesia merupakan keganasan nomor satu (17,8%) pada wanita. Angka kejadian kanker serviks dilaporkan akan meningkat sebesar 300 % pada tahun 2030. Di Indonesia, pada tahun 2012 didapatkan 20.928 kasus baru dan menyebabkan kematian 9.498 wanita yang merupakan penyebab kematian kedua terbanyak setelah kanker payudara (Bruni *et al*, 2015). Pada negara negara sedang berkembang, seperti halnya di Indonesia adalah sebagian besar kasus (62-82%) datang pada stadium lanjut. Di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, frekuensi kanker serviks sebesar 76,2% diantara kanker ginekologi. Pasien yang datang terbanyak pada stadium lanjut, yaitu stadium IIB-IVB (66,4%). Kasus dengan stadium IIB, yaitu stadium dengan gangguan fungsi ginjal, sebanyak 37,3% atau lebih dari sepertiga kasus (Rasjidi, 2009). Jenis histologi karsinoma sel skuamosa (KSS) meliputi 75-80% kasus, sedangkan adenokarsinoma dan adenoskuamosa antara 10-15% kasus (Globocan, 2012).

Perkembangan kanker serviks serta proses metastasisnya, sangat tergantung pada kemampuan sel kanker untuk membentuk pembuluh darah baru, baik kapiler maupun limfatik. Sel kita memerlukan oksigen, yang digunakan sebagai energi menjalankan proses proses molekuler. Oksigen tersebut dikirimkan melalui darah, dan sebagian besar sel berada dalam rentang 10 milimeter dari pembuluh kapiler. Sel tumor juga tanpa pengecualian. Bila massa sel tumor telah lebih besar dari 10 milimeter, hal tersebut menyebabkan sel kekurangan oksigen dan energi kecuali dibentuk pembuluh darah baru. (Marcella O, 2012)

Seperti halnya pada kanker ovarium, saat ini telah ada protokol untuk kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks. Kemoterapi neoadjuvan yaitu kemoterapi yang diberikan sebelum terapi utama, misalnya radioterapi atau operasi histerektomi radikal. Salah satu tujuan pemberian kemoterapi neoadjuvan adalah untuk mengecilkan besar lesi di serviks maupun invasi kanker di dinding vagina, sehingga radikalitas operasi meningkat (Mallman P dan Mallman C, 2016).

Dari berbagai *growth factors* yang meregulasi angiogenesis fisiologis dan patologis, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dipercaya sebagai growth faktor yang terpenting. Terdapat bukti bahwa over-ekspresi VEGF berkorelasi dengan prognosis buruk pada beberapa jenis tumor. (Jing, *et al*, 2017)

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah sinyal kunci yang digunakan oleh sel yang kekurangan oksigen (*oxygen-hungry cells*) untuk memicu pertumbuhan pembuluh darah. VEGF adalah regulator utama angiogenesis abnormal, bekerja dengan menstimulasi mitogenesis dari sel endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. (Jing *et al*, 2017)

VEGF-A sudah dikenal sebagai faktor permeabilitas vaskuler dianggap memegang peranan penting pada angiogenesis tumor. Baru-baru ini, 3 anggota dari keluarga VEGF, yaitu VEGF-B, C dan D telah ditemukan dan dikarakterisasi.

Tumor yang menghasilkan kadar faktor angiogenik yang lebih tinggi memiliki sifat invasi dan metastasis yang lebih agresif dibanding dengan yang tidak. Diantara beberapa faktor angiogenik, VEGF-C pada peringkat pertama sebagai faktor limfangiogenik, yang mana memicu proliferasi limfatik dan penyebaran tumor. (Eklund L, Bry M, dan Alitalo K, 2013)

Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C), selain berperan dalam vaskulogenesis juga berperan dalam proses limphangiogenesis, proses pembentukan saluran limfatik baru yang berperan penting untuk metastasis. Perkembangan tumor, neovaskularisasi dan

metastasis tergantung pada kemampuan sel kanker untuk menginvasi jaringan yang meliputi degradasi matriks ekstraseluler dan struktur membran basal. (Morfoisse *et al*, 2014)

Dengan pemberian kemoterapi neoadjuvan, karena dapat mengecilkan massa tumor, sehingga mengurangi hipoksia pada jaringan, sehingga sintesis VEGF-C juga menurun. VEGF-C selain dapat diperiksa dengan imunohistokimia untuk mengukur protein pada jaringan, *polymerase chain reaction* (PCR) untuk mengukur m-RNA VEGF, saat ini juga dapat diperiksa dengan metode ELISA untuk mengukur VEGF yang disekresi pada serum pasien kanker serviks uteri. Evaluasi kadar serum VEGF-C juga bermanfaat dalam menilai respon terapi kemoradiasi, bahkan juga monitor hasil terapi dengan obat anti angiogenesis. (Bradley, Lindsay dan Danielle, 2010)

Pengukuran kadar serum VEGF-C lebih mudah dilakukan, dan dapat melihat kadar VEGF-C yang memiliki efek biologis. Pemeriksaan petanda biomelukululer yang berkaitan dengan kemampuan sel kanker berkembang dan bermetastasis tersebut diharapkan mampu digunakan sebagai faktor prognostik dalam mengevaluasi respons kemoterapi neoadjuvan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada korelasi antara ekspresi VEGF-C di jaringan dan kadar VEGF-C serum pada kanker serviks *bulky tumor* yang diberikan kemoterapi neoadjuvan Paclitaxel - Carboplatin?

1.3. Tujuan penelitian

Mengetahui korelasi ekspresi VEGF-C di jaringan dan kadar VEGF-C serum pada kanker serviks *bulky tumor* yang diberikan kemoterapi neoadjuvan Paclitaxel – Carboplatin.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Mengetahui dan mengembangkan pemahaman hubungan antara ekspresi VEGF-C di jaringan dan kadar VEGF-C serum pada penderita kanker serviks uteri yang diberikan kemoterapi neoadjuvan.

1.4.2. Manfaat Praktis

Mendapatkan prediktor respon kemoterapi yang mudah dan objektif pada pasien kanker serviks uteri, sehingga dapat digunakan untuk dasar memilih tatalaksana terapi yang lebih baik pada pasien kanker serviks uteri.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Nama Peneliti	Populasi	Intervensi	Luaran
1.	Masatsugu Ueda, <i>et al</i> 2002	52	-	Ekspresi VEGF –C berhubungan erat dengan invasi
2.	Magdalena Franc, <i>et al</i> 2015	38	-	Ekspresi VEGF-C meningkat sesuai dengan stadium klinis kanker serviks

